



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2008

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Binggeli, Christian ; Brunckhorst, Corinna B

Abstract: Zusammenfassung: Vorhofflimmern bewirkt eine Blutstase in den Vorhöfen, was die Thrombusbildung und in der Folge systemische Embolien begünstigt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern stellen die Herzinsuffizienz, der Hypertonus, Diabetes mellitus, ein Alter > 75 Jahre sowie ein vorangegangener Schlaganfall die wichtigsten Risikofaktoren für ein zerebrovaskuläres Ereignis dar. Diese Risikofaktoren wurden im CHADS2-Risikoscore (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, 2 Punkte) zusammengefasst. Das thromboembolische Risiko variiert bei Patienten mit Vorhofflimmern beträchtlich. Die Behandlungsstrategie muss sich entsprechend am absoluten Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und am zu erwartenden Blutungsrisiko orientieren. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko profitieren eindeutig von einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, wohingegen Patienten ohne Risikofaktoren mehrheitlich von einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zu profitieren scheinen

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-008-3090-8>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156593>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Binggeli, Christian; Brunckhorst, Corinna B (2008). Antikoagulation bei Vorhofflimmern. *Herz*, 33(1):13-19.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-008-3090-8>

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Christian Binggeli, Corinna B. Brunckhorst¹

¹Klinik für Kardiologie,
Universitätsspital
Zürich, Schweiz.

Zusammenfassung

Vorhofflimmern bewirkt eine Blutstase in den Vorhöfen, was die Thrombusbildung und in der Folge systemische Embolien begünstigt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern stellen die Herzinsuffizienz, der Hypertonus, Diabetes mellitus, ein Alter > 75 Jahre sowie ein vorangegangener Schlaganfall die wichtigsten Risikofaktoren für ein zerebrovasculäres Ereignis dar. Diese Risikofaktoren wurden im CHADS₂-Risikoscore (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, 2 Punkte) zusammenge-

fasst. Das thromboembolische Risiko variiert bei Patienten mit Vorhofflimmern beträchtlich. Die Behandlungsstrategie muss sich entsprechend am absoluten Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und am zu erwartenden Blutungsrisiko orientieren. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko profitieren eindeutig von einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, wohingegen Patienten ohne Risikofaktoren mehrheitlich von einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zu profitieren scheinen.

Schlüsselwörter:

Vorhofflimmern · Antithrombotische Therapie · Schlaganfall · Risikostratifizierung

Herz 2008;33:13–9

DOI 10.1007/
s00059-008-3090-8

Anticoagulation in Atrial Fibrillation

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in the elderly and is associated with substantial morbidity and mortality, mostly due to the consequences of thromboembolism. Anticoagulation reduces the risk of stroke and death considerably, the risk reduction depending on the patient's absolute risk. Although there is modest benefit from acetylsalicylic acid, randomized trials have shown that it is consistently and substantially less effective than vi-

tamin K antagonists. These benefits must be balanced against an increased risk of bleeding. In addition, warfarin therapy imposes a variety of lifestyle constraints, including frequent blood test monitoring and, possibly, dietary modification, and is associated with a number of drug interactions. Careful assessment of the absolute risk of stroke on the one hand and bleeding complications on the other hand will guide the use of appropriate prophylaxis against thromboembolism and its consequences.

Key Words:

Atrial fibrillation · Antithrombotic therapy · Stroke · Risk stratification

Einleitung

Vorhofflimmern kann anhand eines einfachen Oberflächen-EKGs zuverlässig diagnostiziert werden. Charakteristisch ist die absolute Arrhythmie. Meist sind auch die Flimmerwellen sichtbar. Vorhofflimmern ist mit < 1% bei < 60-Jährigen selten, die Häufigkeit nimmt aber mit dem Alter exponentiell zu und erreicht bei den > 80-Jährigen eine Prävalenz von 8% [1, 2]. Vorhofflimmern ist im gleichen Alter bei Männern häufiger als bei Frauen [3]. Mit steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung gewinnen entsprechend die klinischen Implikationen von Vorhofflimmern zunehmend an Bedeutung. Die vereinheitlichende Nomenklatur der/des AHA/ACC/ESC (American Heart Association/American College of Cardiology/European Society of Cardiology) von 2001 unterscheidet paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern [4]: Paroxysmales Vorhofflimmern ist selbstlimitierend, meist innerhalb von 7 Tagen, persistierendes Vorhofflimmern bedarf einer Kardioversion, um einen Sinusrhythmus herbeizuführen, während permanentes Vorhofflimmern nicht mehr zu

konvertieren ist oder vom behandelnden Arzt akzeptiert wird (Abbildung 1). Bei Vorhofflimmern kommt es zu einem Verlust einer mechanisch wirksamen atrialen Systole, weshalb die ventrikuläre Füllung nur durch den passiven Einstrom der ersten Phase erfolgt und die zweite Phase der aktiven Vorhofkontraktion entfällt. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des Schlagvolumens von bis zu 20%, was je nach Grunderkrankung und Ventrikelfunktion hämodynamisch relevant sein kann [5]. Durch diese veränderte Hämodynamik erklären sich neben Palpitationen die oft unspezifischen Symptome wie Leistungsintoleranz, Dyspnoe oder Schwindel. Viele Patienten sind jedoch auch asymptomatisch. Bei unbehandeltem Vorhofflimmern liegt die Ventrikelfrequenz oft 20–40 Schläge/min über der Frequenz im Sinusrhythmus. Neben vielfältigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten stehen heutzutage auch invasive Therapiestrategien der Radiofrequenzkatheterablation zur Verfügung. Von großer Bedeutung bei der Behandlung des Vorhofflimmerns ist darüber hinaus die Frage der antithrombotischen Therapie.

Pathophysiologie

Die physiologische Grundlage des Vorhofflimmerns beruht auf multiplen kreisenden Erregungen (Micro-Reentry-Circuits), die – nach heutigem Verständnis – durch ein Zusammenspiel zwischen initierendem Trigger und aufrechterhaltendem Substrat entstehen (Abbildung 2). Die Micro-Reentry-Circuits erfordern zur Aufrechterhaltung eine „kritische“ Masse an Vorhofmyokard und langsam leitendem Gewebe, weshalb ein persistierendes Reentry bei normal dimensionierten und gesunden Vorhöfen relativ unwahrscheinlich ist, da die myokardiale Masse nicht ausreicht. In der Pädiatrie und bei Kleintieren kommt deshalb ein Vorhofflimmern auch nur extrem selten vor, wogegen es bei größeren Säugetieren, wie z.B. Reitpferden, ein bekanntes klinisches Problem darstellt. Als initierender Trigger des Vorhofflimmerns wurde in den letzten Jahren ein schnell depolarisierender Fokus in einer oder mehreren Pulmonalvenen oder sehr viel seltener an anderen Lokalisationen der Vorhöfe nachgewiesen. Diese schnellen, fokalen Vorhofaktionen können im Oberflächen-EKG als Vorhofflimmern imponieren („Flimmerflattern“) oder degenerieren häufig in dieses. Jedoch stellen sich bei länger bestehendem Vorhofflimmern Veränderungen („Remodeling“) im Vorhofmyokard ein, die außer zu einer Änderung der strukturellen und kontraktiven Gegebenheiten zu Änderungen der elektrophysiologischen Eigen-

schaften führen. Dieses Phänomen wurde mit dem Schlagwort „AF begets AF“ („Vorhofflimmern begünstigt Vorhofflimmern“) beschrieben [6].

Therapiestrategien

Das therapeutische Vorgehen verlangt folgende Entscheidungen:

- Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle?
- Antithrombotische Therapie?

Die Risikostratifizierung für thromboembolische Ereignisse und Blutungen ist entscheidend für die Festlegung eines sinnvollen therapeutischen Vorgehens.

Thromboembolisches Risiko und Antikoagulation

Nichtvalvuläres Vorhofflimmern ist eine wichtige Ursache thromboembolischer Ereignisse, deren Häufigkeit mit einer antithrombotischen Therapie deutlich gesenkt werden kann. Die meisten Studien untersuchten Vitamin-K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure in unterschiedlicher Dosierung und Intensität, jedoch wurden auch andere Antikoagulanzen geprüft (niedermolekulares Heparin, Ximelagatran, Dabigatran und andere Thrombozytenaggregationshemmer [Clopidogrel, Dipyridamol]). Die Daten und damit auch die Empfehlungen zur

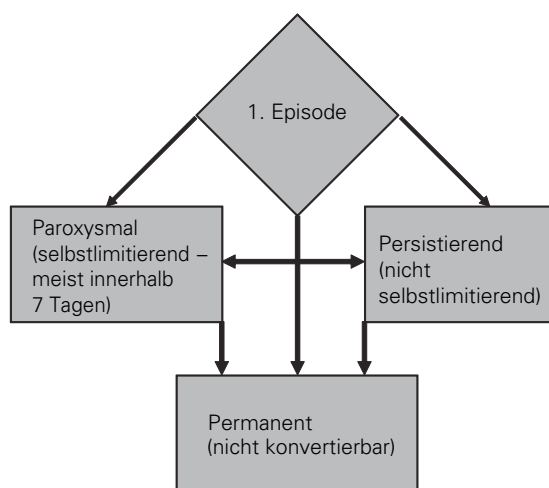


Abbildung 1. Nomenklatur des Vorhofflimmerns. Es wird zwischen paroxysmalem, meist innerhalb 7 Tagen selbstlimitierendem Vorhofflimmern, persistierendem, nicht selbstlimitierendem und permanentem Vorhofflimmern unterschieden. Letzteres ist nicht konvertierbar, oder die Kardioversion wird als nicht mehr sinnvoll erachtet.

Figure 1. Paroxysmal atrial fibrillation is self-terminating within 7 days whereas persisting atrial fibrillation is not. Permanent atrial fibrillation cannot be converted to sinus rhythm or is accepted by the physician.

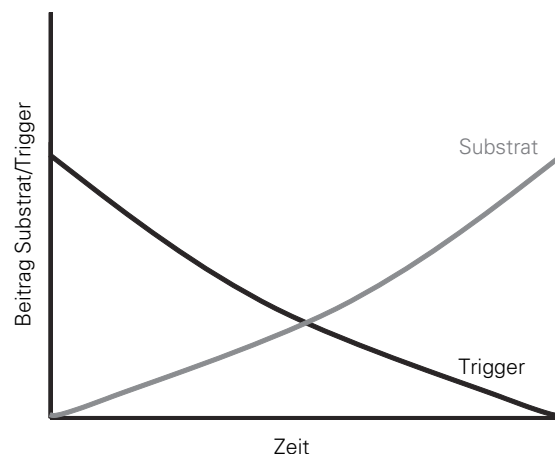


Abbildung 2. In einem frühen Stadium des Vorhofflimmerns stellen die Trigger den entscheidenden Faktor für die Initiierung des Vorhofflimmerns dar. Je ausgeprägter die funktionellen und strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards sind (Substrat), desto weniger hängt die Gesamtdauer des Vorhofflimmerns von den Triggern ab.

Figure 2. Triggers are important in an early phase of atrial fibrillation. Over time, the triggers are not needed to maintain atrial fibrillation and the substrate becomes more important.

Prävention thromboembolischer Ereignisse sind für Patienten mit hohem und niedrigem Risiko eindeutig. Die antithrombotische Therapie richtet sich nach dem Nutzen und Risiko des Patienten, wobei das Risiko von der Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) unabhängig ist. Vorhofflimmern wird aus Mangel an genaueren Daten wie Vorhofflimmern behandelt.

Niedriges und hohes Thromboembolierisiko. Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, d.h. sog. „lone atrial fibrillation“ (definiert als Patienten < 60 Jahre ohne kardiopulmonale Erkrankung), bilden eine Ausnahme unter den Patienten mit Vorhofflimmern bezüglich des thromboembolischen Risikos. Solche Patienten wiesen in einer Beobachtungsstudie über 3 Jahrzehnte ein sehr geringes Thromboembolierisiko von 1,3% auf [7]. Eine antithrombotische Therapie ist bei diesen Patienten daher nicht notwendig. Bei den übrigen Patienten geht Vorhofflimmern mit einem signifikant erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse einher (3–20%/Jahr). Dies gilt sowohl für paroxysmales, persistierendes als auch für permanentes Vorhofflimmern. Patienten in der SPAF-Studie zeigten unter Acetylsalicylsäure bei paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern fast identische jährliche Raten für thromboembolische Ereignisse (3,2% vs. 3,3%) [8]. Die Patienten mit einem transienten ischämischen Ereignis oder einem Schlaganfall in der Anamnese weisen unter Acetylsalicylsäure ein Rezidivrisiko von 10–12%/Jahr auf, was einem relativen Risiko von durchschnittlich 3,0 gegenüber jenen ohne zerebrovaskuläres Ereignis in der Anamnese entspricht. Ein vorheriges zerebrovaskuläres Ereignis stellt den stärksten unabhängigen Risikofaktor bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern dar. Damit benötigen alle Patienten mit vorherigem zerebrovaskulärem Ereignis eine orale Antikoagulation (OAK). In die Hochrisikogruppe gehören auch Patienten mit mechanischen Herzklappen sowie Patienten mit Mitralklappenstenose.

Mittleres Thromboembolierisiko. Eine genauere Betrachtung erfordert die Gruppe der Patienten mit mittlerem Risiko. Fünf große Primärpräventionsstudien (SPAF, AFASAK, BAATAF, SPINAF, CAFE) und eine Sekundärpräventionsstudie (EAFT) haben 1989–1992 den klinischen Effekt einer Antikoagulation bei Vorhofflimmern untersucht. Folgende Risikofaktoren konnten in der darauf basierenden Metaanalyse identifiziert werden: Die relativen Risiken für ein thromboembolisches Ereignis betrugen bei vorherigem zerebrovaskulärem Ereignis 2,5, bei einer Hypertonie in der Anamnese 1,6, bei einer kürzlich manifesten Herzinsuffizienz 1,4

und bei Vorliegen eines Diabetes mellitus 1,7. Auch das Alter war ein Risikofaktor und erhöhte das Risiko um den Faktor 1,4 pro Dekade (Tabelle 1, siehe Seite 16). Die Daten für die Antikoagulation waren konsistent, die relative Risikoreduktion betrug für Schlaganfälle im Mittel 68% (Reduktion von 4,5% auf 1,4% Schlaganfälle pro Jahr) [9]. Acetylsalicylsäure senkt die Rate thromboembolischer Ereignisse weniger konsistent und nur mäßig. Die Risikoreduktion betrug 19% für Schlaganfälle, was in einer aktualisierten Metaanalyse bestätigt wurde [10].

Risikostratifizierung. Die potentiellen Nachteile einer OAK sind hinlänglich bekannt. Vor der Etablierung einer antithrombotischen Therapie müssen deshalb der zu erwartende individuelle Nutzen und das Risiko gegeneinander abgewogen werden (Abbildung 3, siehe Seite 17). Die Risikofaktoren einer relevanten Blutung wie das Alter decken sich z.T. mit den Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern. Wegen dieser potentiellen Nachteile ist eine Risikostratifizierung wichtig. Verschiedene Schemata zur Schätzung des thromboembolischen Risikos wurden vorgeschlagen. Der CHADS₂-Score (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, 2 Punkte), auf dem die aktuellen Empfehlungen der AHA/ACC/ESC-Richtlinien weitgehend basieren, integrierte Elemente verschiedener Schemata. Bei diesem Score qualifizieren Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis in der Anamnese für 2 Punkte und Patienten mit den anderen Risikofaktoren (manifeste Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes, Tabelle 2) für 1 Punkt. Der Score wurde bei 1 733 Patienten überprüft. Er identifiziert sowohl Patienten mit hohem als auch Patienten mit niedrigem Risiko zuverlässig [11, 12]. Die Schwelle, ab welcher eine OAK etabliert werden sollte, ist jedoch kontrovers. Die Meinungen sind insbesondere für Patienten mit einem mittleren Risiko (3–5%/Jahr) geteilt. Einige Autoren empfehlen eine OAK für diese Patienten, wogegen andere je nach individuellem Blutungsrisiko und Präferenz des Patienten Acetylsalicylsäure oder einen Vitamin-K-Antagonisten einsetzen. Die Empfehlungen der/des AHA/ACC/ESC sind in Tabelle 3 (siehe S. 16) zusammengefasst.

Vitamin-K-Antagonisten – Plazebo/keine Behandlung

In sechs randomisierten Studien mit insgesamt 2 900 Patienten (mittleres Alter 69 Jahre, 29% Frauen, 20% nach zerebrovaskulärem Ereignis) betrug die mittlere Schlaganfallrate 12% in der Sekundärprävention und 4,5% in der Primärprävention [10]. Die absolute Risikoreduktion durch eine OAK lag bei

Tabelle 1. Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern. Daten aus den unbehandelten Kontrollgruppen von fünf Primärpräventionsstudien. Die relativen Risiken beziehen sich auf Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu entsprechenden Patienten ohne die Risikofaktoren [9]. TIA: transitorische ischämische Attacke.

Table 1. Risk factors for thromboembolic events for nonvalvular atrial fibrillation. Data from the control groups of five primary prevention studies. Relative risk given for patients with atrial fibrillation compared to similar patients without risk factors [9]. TIA: transient ischemic attack.

Risikofaktoren	Relatives Risiko
Anamnese für TIA oder Schlaganfall	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Anamnese einer Hypertonie	1,6
Manifeste Herzinsuffizienz	1,4
Alter (pro Dekade)	1,4

8,4% (Primärprävention) und 2,7% (Sekundärprävention). Die relative Risikoreduktion betrug für einen Schlaganfall insgesamt 64% (95%-Konfidenzintervall 49–74%). Diese substantielle Risikoreduktion der Schlaganfälle mit einem Vitamin-K-Antagonisten ist über die Subgruppen der Patienten und über ein weites absolutes Risiko konsistent. Die erreichten INR-Werte (International Normalized Ratio) lagen bei 2,0–2,9. INR-Werte von 2,0–2,5 bieten eine gute Reduktion des relativen Risikos bei nur geringer Zunahme des Risikos für eine intrakranielle Blutung bis zu einem INR-Wert von 3,5. Direkte, randomisierte Vergleiche zwischen unterschiedlich intensiver Antikoagulation sind spärlich [13, 14].

Thrombozytenaggregationshemmer – Plazebo/keine Behandlung

Eine kürzliche Metaanalyse zeigte, dass in einer Patientengruppe mit Thrombozytenaggregationshemmern (acht Studien, 4 876 Patienten) die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe um 22% (6–35%) gesenkt werden konnte [10].

In der Nachsorgezeit von im Mittel 1,7 Patientenjahren betrug die mittlere Schlaganfallrate 4,0% in der Primärprävention [8, 15–17] und 13% in der Sekundärprävention in den Plazebo- oder Kontrollarmen [13, 18]. Acetylsalicylsäuretherapie reduzierte die Inzidenz für einen Schlaganfall in der Metaanalyse der sieben Studien um 19% (95%-Konfidenzintervall –1% bis 35%). Die absolute Risikoreduktion betrug 0,8% in der Primärprävention und 2,5% pro Jahr in der Sekundärprävention. In der

Tabelle 2. CHADS₂-Risikokriterien und -Score. Schlaganfälle in Prozent/Jahr in Abhängigkeit vom CHADS₂-Risikoscore von 0 bis 6. CHADS₂: Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, 2 Punkte; CI: Konfidenzintervall; OAK: orale Antikoagulation.

Table 2. CHADS₂ risk score. Stroke rate in percent/year in relation to the CHADS₂ risk score. CHADS₂: Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, 2 points; CI: confidence interval; OAK: oral anticoagulation.

Patienten (n = 1 733) Keine OAK	Schlaganfälle [%/Jahr (95%-CI)]	CHADS ₂ -Score
120	1,9 (1,2–3,9)	0
463	2,8 (2,0–3,8)	1
523	4,0 (3,1–5,1)	2
337	5,9 (4,6–7,3)	3
220	8,5 (6,3–11,1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,2 (10,5–27,4)	6

SPAF-Studie wurde eine Risikoreduktion mit Acetylsalicylsäure nur bei der jüngeren Patientengruppe nachgewiesen, nicht aber bei der älteren [8]. Im Einklang hiermit zeigte sich bei der AFASAK-Studie mit einem älteren Patientenkollektiv keine Risikoreduktion mit Acetylsalicylsäure [15].

Vitamin-K-Antagonisten – Thrombozytenaggregationshemmer

Vitamin-K-Antagonisten wurden in acht Studien mit verschiedenen Dosierungen von Acetylsalicylsäure verglichen und in einer Metaanalyse zusammengefasst [10, 13, 15, 18–22], mit anderen Plättchenaggregationshemmern in drei Studien [23–25], oder mit Acetylsalicylsäure und einer fixen, niedrigen Dosierung eines Vitamin-K-Antagonisten [20]. Die mittlere Schlaganfallrate betrug bei den zwölf Studien, welche Vitamin-K-Antagonisten mit Acetylsalicylsäure verglichen, 1,5% bei einem mittleren Alter von 70 Jahren und 38% Frauen. 23% der Studienpopulation wiesen ein zerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte auf. Im Einklang damit befand sich eine weitere Studie, die Warfarin bei > 75-Jährigen gegen Acetylsalicylsäure verglich [26]. Hierbei handelte es sich zwar um eine Bestätigung, jedoch dennoch um sehr wichtige Daten, da insbesondere älteren Patienten häufig eine Antikoagulation vorenthalten wird.

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass eine Dosierung von Vitamin-K-Antagonisten mit INR-Werten im subtherapeutischen Bereich in Kombination mit Acetylsalicylsäure einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten im therapeutischen Bereich unterlegen war [27].

Auf der Basis der zwölf Studien reduzierte eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten die Schlaganfälle um 37%. Die größte Studie davon war ACTIVE W mit 6 706 Teilnehmern, in der die OAK einer Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel überlegen war [25].

Orale Thrombininhibitoren

In drei randomisierten Studien (SPORTIF) wurde der orale Thrombininhibitor Ximelagatran bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis gegen Warfarin verglichen [28–30]. Ximelagatran war bezüglich der Endpunkte ebenbürtig, wurde jedoch hauptsächlich wegen Hepatotoxizität nicht zugelassen und wird nicht weiter untersucht.

Blutungen

Es wurden mehrere Risikofaktoren für Blutungen unter einer OAK identifiziert. Dazu gehören eine zu starke Antikoagulation, ein kürzliches Blutungsereignis, Leber- und Nierenerkrankungen, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antiphlogistika, unkontrollierte Hypertonie und das Alter. Diese überlappen teilweise mit den Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (Abbildung 3).

Das Risiko für eine intrakranielle Blutung nimmt bei einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich mit Acetylsalicylsäure auf das Doppelte zu. Die absolute Zunahme war aber in einer aktuellen Metaanalyse mit 0,2% gering [10] und ist neben der Antikoagulation auch von der Blutdruckeinstellung abhängig. Das Risiko für eine schwere Blutung (Hospitalisation, Transfusion, Interventionsbedarf) betrug in den fünf Primärpräventionsstudien 1,2%/Jahr [9]. Das Risiko für eine Blutung ist von der erreichten INR abhängig, steigt aber bis zu einer INR von 3,5 nur gering an (Abbildung 4). Diese geringen Zunahmen der Blutungen unter einer Antikoagulation sind beruhigend, spiegeln jedoch möglicherweise den klinischen Alltag nur ungenügend wider. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko waren in den Studien teilweise ausgeschlossen. Das Blutungsrisiko bei den > 80-Jährigen, welche in den Studien meist ausgeschlossen waren, wird auf 3–4%/Jahr geschätzt, ist aber nicht konsistent. Die Nettorisikoreduktion, d.h. Reduktion der ischämischen Ereignisse abzüglich der Blutungsereignisse, unterstreicht die Bedeutung der Antikoagulation auch bei der älteren Patientengruppe. In der BAFTA-Studie war die Häufigkeit schwerer Blutungen bei einem Durchschnittsalter von 81,5 Jahren in der OAK-Gruppe identisch mit jener in der Acetylsalicylsäuregruppe [26]. In neueren Studien erhielten die Patienten

Tabelle 3. Empfehlungen der/des AHA/ACC/ESC zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern. Patienten nach zerebrovaskulärem Ereignis sowie Patienten mit Mitralklappenstenose oder mechanischer Herzklappe gehören zur Hochrisikogruppe und werden mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Patienten mit einem moderaten Risikofaktor (CHADS₂-Score von 1) können entweder mit Acetylsalicylsäure, 100 mg/Tag, oder einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, bei Patienten mit einem Score von 0 wird Acetylsalicylsäure, 100 mg/Tag, empfohlen. ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; INR: International Normalized Ratio; OAK: orale Antikoagulation; TIA: transitorische ischämische Attacke.

Table 3. Recommendations of the AHA/ACC/ESC for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Patients after a cerebrovascular event, patients with mitral valve stenosis, and patients with a mechanical valve prosthesis belong to the high-risk group and need oral anticoagulation. Patients with a risk score of 1 may be treated with aspirin 100 mg/d or a vitamin K antagonist, for patients with a score of 0, aspirin 100 mg/d is recommended. ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology; INR: International Normalized Ratio; OAK: oral anticoagulation; TIA: transient ischemic attack.

Risikokategorie	Empfohlene Therapie
Kein Risikofaktor	Aspirin 100 mg/d
1 moderater Risikofaktor ^a	Aspirin 100 mg/d oder OAK
Hohes Risiko ^b oder > 1 moderater Risikofaktor ^a	OAK, Ziel-INR 2–3
„Lone atrial fibrillation“	Keine antithrombotische Therapie

^a moderate Risikofaktoren: Alter > 75 Jahre, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus
^b hohes Risiko: Schlaganfall oder TIA, Mitralklappenstenose, mechanische Klappenprothese, Diabetes mellitus

teilweise vor Randomisierung eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten, was Patienten selektionieren kann, bei welchen eine entsprechende Therapie sicher zu etablieren ist. In Studien, in denen die meisten Patienten vor Einschluss bereits einen

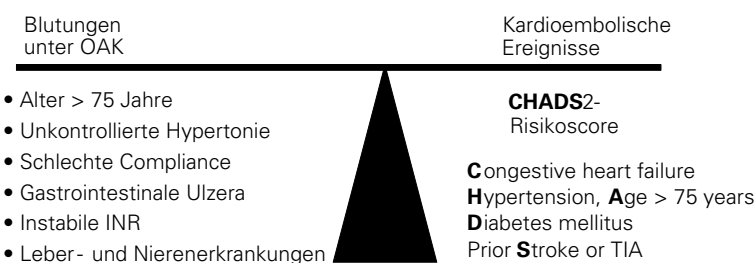


Abbildung 3. Abwägen der Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse und Blutungen unter antithrombotischer Therapie. Zu den Risikofaktoren für Blutungen zählen ein Alter > 75 Jahre, eine unkontrollierte Hypertonie, eine schlechte Compliance, gastrointestinale Ulzera, eine schlechte INR-Einstellung sowie Leber- und Nierenerkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit kardioembolischer Ereignisse kann anhand des CHADS₂-Risikoscores abgeschätzt werden. Ein früheres zerebrovaskuläres Ereignis ergibt 2 Punkte, die übrigen Risikofaktoren je 1 Punkt.

Figure 3. Balancing of risk factors for thromboembolic events and hemorrhage. Risk factors include age > 75 years, uncontrolled hypertension, malcompliance, hepatic and renal disease, and gastrointestinal ulcers. The CHADS₂ risk score gives an estimation for thromboembolic events.

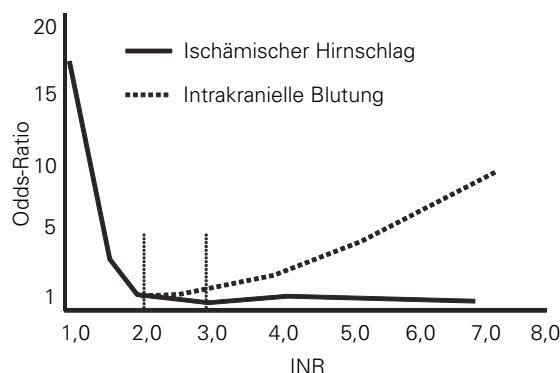


Abbildung 4. Odds-Ratio eines ischämischen Hirnschlags und intrakranieller Blutungen in einem INR-Bereich (International Normalized Ratio) von 1–7. Schlaganfallrisiko und das Risiko für eine intrakranielle Blutung stehen im therapeutischen Bereich von 2,0–3,0 in einem günstigen Verhältnis.

Figure 4. Odds ratio for ischemic stroke and intracranial bleeding for an INR (International Normalized Ratio) range of 1–7.

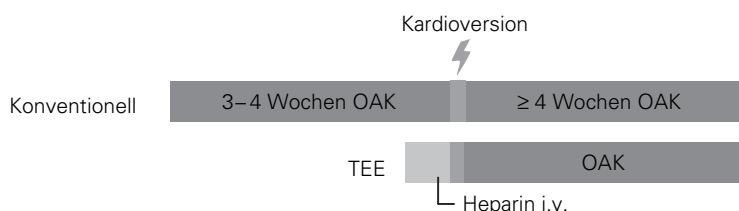


Abbildung 5. Antithrombotische Therapie bei Kardioversion. Es besteht ein Konsens, dass vor Kardioversion eines Vorhofflimmerns von > 48 h Dauer eine therapeutische Antikoagulation für 3–4 Wochen etabliert sein muss. Alternativ dazu kann vor der Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt werden, und die Konversion kann unter Heparin erfolgen. Nach Konversion wird in jedem Fall eine orale Antikoagulation für mindestens 4 Wochen empfohlen.

Figure 5. Antithrombotic therapy before and after cardioversion. If atrial fibrillation lasts > 48 h, therapeutic anticoagulation is established for 3–4 weeks before cardioversion. As an alternative, transesophageal echocardiography (TEE) can be performed to exclude intraatrial thrombi before cardioversion. Anticoagulation is indicated for at least 4 weeks following cardioversion.

Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, war die Wahrscheinlichkeit eines Absetzens der antithrombotischen Therapie geringer, was das Blutungsrisiko ebenfalls zugunsten der Vitamin-K-Antagonisten verschieben kann.

Kardioversion

Eine Kardioversion kann sinnvollerweise bei persistierendem Vorhofflimmern erwogen werden, das nicht spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert. Bei paroxysmale Vorhofflimmern wechselt der Rhythmus bereits spontan zwischen Vorhofflimmern

und Sinusrhythmus, so dass eine Kardioversion – insbesondere ohne Rezidivprophylaxe – meist nicht sinnvoll oder notwendig ist. Bei permanentem Vorhofflimmern ist ein Sinusrhythmus trotz Konversionsmaßnahmen nicht mehr dauerhaft herbeizuführen.

Eine elektrische Kardioversion muss im Notfall bei hämodynamisch instabiler Situation durchgeführt werden. Bei allen anderen Patienten kann man sich individuell nach logistischen Gegebenheiten und Präferenz des jeweiligen Patienten zwischen medikamentöser und elektrischer Kardioversion entscheiden (Abbildung 5). In beiden Fällen müssen die Antikoagulationsrichtlinien gleichermaßen beachtet werden [2]. Vor Kardioversion eines Vorhofflimmerns von > 48 h Dauer muss eine OAK mit einem INR-Wert von 2,0–3,0 für 3–4 Wochen etabliert sein, oder es muss eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt werden. Die Konversion kann darauf unter Heparin erfolgen. Anschließend ist für mindestens 4 Wochen eine Antikoagulation indiziert.

Schlussfolgerung

Die deutliche relative Risikoreduktion thromboembolischer Ereignisse mit INR-gesteuerter Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten weist nicht für alle Patienten mit Vorhofflimmern die gleichen Implikationen auf. Das Risiko für einen Schlaganfall kann bei diesen Patienten um den Faktor 20 variieren. Einige Patienten mit niedrigem Risiko profitieren möglicherweise nicht von einer Antikoagulation, und diese Patienten können anhand von Risikoscores gut identifiziert werden. Patienten mit hohem Risiko profitieren eindeutig von einer antithrombotischen Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten und sind ebenfalls gut identifizierbar. Die Wahl der antithrombotischen Therapie richtet sich nach dem absoluten Risiko des Patienten für ein thromboembolisches Ereignis, seinem Blutungsrisiko, der Möglichkeit eines guten Monitorings der Antikoagulation und ggf. auch der Präferenz des Patienten.

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

Literatur

1. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526–9.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guide-

- lines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257–354.
3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018–22.
4. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118–50.
5. Upshaw CB Jr. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997;157:1070–6.
6. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, et al. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:10A–23A.
7. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
8. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
9. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
12. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287–92.
13. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958–64.
14. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817–21.
15. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
16. Edvardsson N, Juul-Møller S, Omblus R, et al. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95–101.
17. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447–51.
18. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–62.
19. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91.
20. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513–21.
21. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation – a randomized pilot trial comparing adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin. *Eur J Intern Med* 2006;17:48–52.
22. Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–6.
23. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28:1015–21.
24. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557–66.
25. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
26. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
27. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–8.
28. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1445–51.
29. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.
30. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–8.

Korrespondenz-anschrift

PD Dr. Christian Binggeli
HerzKreislaufZentrum
Klinik für Kardiologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Schweiz
Telefon (+41/44) 255-3979, Fax -4401
E-Mail: christian.binggeli@usz.ch